

O uso de antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde

The use of antimicrobials in primary health care

DOI:10.34119/bjhrv4n1-242

Recebimento dos originais: 12/01/2021

Aceitação para publicação: 18/02/2021

Rosimar Xavier de Oliveira

Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV)
Endereço: Av. PH Rolfs, s/n-Campus Universitário – Viçosa, MG-CEP: 36570- 900
E-mail: rosimar-xavier@hotmail.com

Carolina Henrique Silva

Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV)
Endereço: Av. PH Rolfs, s/n-Campus Universitário – Viçosa, MG-CEP: 36570- 900
E-mail: carolhsilva@hotmail.com

Marli do Carmo Cupertino

Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP) Endereço: Rua
G, 205 – Bairro Paraíso – Ponte Nova, MG - Cep: 35430-302
E-mail: marli.cupertino.vet@gmail.com

Eunice Ferreira da Silva

Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV)
Endereço: Av. PH Rolfs, s/n-Campus Universitário – Viçosa, MG-CEP: 36570- 900
E-mail: eunice.f.silva@ufv.br

Marcus Claudio da Silva

Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV)
Endereço: Av. PH Rolfs, s/n-Campus Universitário – Viçosa, MG-CEP: 36570- 900
E-mail: marcius.silva@ufv.br

Paulo Sérgio Balbino Miguel

Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP) Endereço: Rua
G, 205 – Bairro Paraíso – Ponte Nova, MG - Cep: 35430-302
E-mail: rosimar-xavier@hotmail.com, carolhsilva@hotmail.com

Tiago Ricardo Moreira

Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV)
Endereço: Av. PH Rolfs, s/n-Campus Universitário – Viçosa, MG-CEP: 36570- 900
E-mail: tiagoricardomoreira@gmail.com

RESUMO

A resistência aos antimicrobianos é um problema mundial de saúde pública, aumentando consideravelmente a mortalidade e morbidade por doenças e complicações infecciosas que, anteriormente, eram tratáveis com antibióticos ou antimicrobianos quimioterápicos. Esse fenômeno é, em parte, induzido pelo uso indiscriminado dos medicamentos disponíveis, o qual, no contexto brasileiro, se estende aos diferentes níveis de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse sentido, a Atenção Primária à Saúde (APS) tem uma contribuição importante para o fortalecimento desse fenômeno, já que é responsável por atender um alto número de infecções frequentes, sendo a porta de entrada preferencial do sistema de saúde brasileiro. Com base nessas considerações, o presente artigo tem por objetivo discutir o uso de antimicrobianos na APS.

Palavras chave: Resistência antimicrobiana. Antimicrobianos. Atenção Primária à saúde.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a worldwide public health problem, considerably increasing mortality and morbidity from diseases and infectious complications that were previously treatable with antibiotics or chemotherapeutic antimicrobials. This phenomenon is, in part, induced by the indiscriminate use of available medicines, which, in the Brazilian context, extends to the different levels of care of the Unified Health System (SUS). In this sense, Primary Health Care (PHC) has an important contribution to the strengthening of this phenomenon, since it is responsible for treating a high number of frequent infections, being the preferred gateway to the Brazilian health system. Based on these considerations, this article aims to discuss the use of antimicrobials in PHC.

Keywords: Antimicrobial resistance. Antimicrobials. Primary health care.

1 INTRODUÇÃO

Agentes antimicrobianos podem ser entendidos como compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir seletivamente o crescimento ou causar a morte de microrganismos. Dentro dessas substâncias se encontram os antimicrobianos, compostos produzidos por microrganismos, como por exemplo fungos e bactérias (GUITOR; WRIGHT, 2018), e os quimioterápicos, compostos sintéticos (MARLEEN et al., 2011; THEURETZBACHER et al., 2015). Além disso os antimicrobianos podem ser originados a partir de vegetais superiores, como Jacarandá e a Caviúma (TAVARES; MARINHO, 2015).

Pode-se classificar os antimicrobianos como bactericidas, quando levam à lise da bactéria, ou bacteriostáticos, quando causam a inibição do crescimento microbiano. Além disso, podem apresentar outras classificações de acordo com suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, quanto a seu espectro e mecanismo de ação (HUSSAIN et al., 2017; NEMETH; OESCH; KUSTER, 2015).

Didaticamente para o estudo desses fármacos, algumas formas de agrupá-los e classificá-los têm sido amplamente utilizadas, sendo a mais comum e que será presentemente enfocada, a baseada nos mecanismos de ação: (1) Inibição da síntese da parede celular; (2) Inibição da síntese ou dano da membrana citoplasmática; (3) Inibição da síntese proteica nos ribossomos; (4)

Alterações na síntese dos ácidos nucleicos; e (5) Alteração de metabolismos celulares (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2018).

Um importante grupo de antimicrobianos é aquele que atua na inibição da síntese da parede celular. A parede celular é uma estrutura polissacarídica essencial, que envolve a maioria das bactérias e protege a membrana plasmática de lise osmótica. É constituída na maior parte pelo polímero peptidoglicano (PG), que consiste em cadeias de glicano (carboidratos) com peptídeos complexados. Esse grupo tem ação, principalmente, na inibição da síntese dessas moléculas. São exemplos de antimicrobianos que atuam dessa forma os antimicrobianos β -lactâmicos e os glicopeptídeos.

Algumas moléculas têm a capacidade de alterar a estrutura da membrana plasmática bacteriana, tendo como importante exemplo as polimixinas. Essa é a segunda classe de antimicrobianos. Esses compostos são produzidos por várias estirpes de *Paenibacillus polymyxa*, um bastonete aeróbico formador de esporos encontrados no solo. Formam um grupo de cinco moléculas intimamente relacionadas, as polimixinas A, B, C, D e E, sendo esta última chamada de colistina. Importante mencionar que as polimixinas A, C e D não são utilizadas na clínica, devido à alta toxicidade (FALAGAS; KASIAKOU, 2005; TAVARES, 2014).

A terceira classe de antimicrobianos abrange aqueles fármacos que atuam na inibição da síntese proteica, em nível ribossomal. Tais antimicrobianos são amplamente estudados, já tendo sido descobertas várias moléculas que atuam nas diferentes etapas da síntese proteica (POLIKANOV et al., 2018). Os ribossomos são basicamente complexos de proteínas e ácidos ribonucleicos (RNA), estruturas onde acontece a síntese de proteínas nas células procariotas. Considerando a síntese proteica um processo crítico na existência de vida, é razoável de se pensar que os antimicrobianos utilizariam esse mecanismo para inibir/destruir as bactérias (WILSON, 2014). O ribossomo bacteriano é composto por duas subunidades desiguais, a 50S e 30S, que são compostas pelos RNA ribossomal (rRNA) 5S, 23S e pelo 16S respectivamente, além de uma série de proteínas (POEHLGAARD; DOUTHWAITE, 2005).

Antimicrobianos como os aminoglicosídeos, tetraciclina, cloranfenicol, macrolídeos, lincosamida e oxazolinidonas, atuam inibindo ou modificando o processo de síntese de proteínas, se ligando a uma das duas subunidades formadoras do ribossomo e assim impedindo a expressão de proteínas necessárias para o metabolismo e portanto da multiplicação bacteriana (LAMBERT, 2012).

Antimicrobianos que atuam na inibição da síntese de ácidos nucleicos têm como exemplo as quinolonas – mencionando-se ciprofloxacino, norfloxacino e ofloxacino –, as quais agem através da inibição da atividade das enzimas girase ou topoisomerase, proteínas relacionadas com a replicação do DNA, e a rifampicina que atua inibindo a RNA polimerase (DZIDIC; SUSKOVIC; BLAZENKA, 2008). As quinolonas são antimicrobianos de amplo espectro atuando em bactérias gram-positivas e gram-negativas.

A última classe de antimicrobianos presentemente comentadas são aqueles que atuam através da interferência no metabolismo celular. Como exemplos citam-se as sulfonamidas e a trimetoprima. Esses medicamentos bloqueiam diferentes etapas da síntese do ácido fólico, um cofator importante para a síntese de DNA e RNA, assim impedindo o normal metabolismo celular (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2018).

Apesar dessa grande variedade de antimicrobianos, as enfermidades infecciosas ainda continuam como uma das principais causas de óbitos no mundo, aumentando de forma brusca nos últimos 15 anos (DA SILVA; AQUINO, 2018). Especificamente as doenças respiratórias, apresentam altas taxas de morbidade. Para exemplificar, as infecções do trato respiratório inferior estão entre as principais causas de morte devido a doenças infecciosas em todo o mundo (WHO, 2018). As mais importantes populações que apresentam risco de adquirir infecções respiratórias são idosos, imunocomprometidos e crianças (BECKETT; HARBARTH; HUTTNER, 2015; WHO, 2018). Nesse contexto, os antimicrobianos têm importância crítica. O principal fator para esse fato, provavelmente é o crescente uso de antimicrobianos, o que tem potencializado a seleção de cepas de bactérias resistentes a esses medicamentos (COSTA; JÚNIOR, 2017; MATOS et al., 2016).

2 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A resistência dos patógenos aos antimicrobianos se deve a um fenômeno genético relacionado à existência de genes presente no microrganismo, que expressam proteínas relacionadas a diferentes mecanismos bioquímicos impedindo a ação das drogas, podendo ser intrínseca ou adquirida (TAVARES; SÁ, 2014). Nesse contexto, a resistência intrínseca, é a característica dos microrganismos em resistir à ação de um dado remédio como efeito de uma particularidade estrutural ou funcional inerente de dada espécie (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2018). Sendo assim, nesse tipo de resistência, os genes geradores dessa característica, já estão contidos no código genético do patógeno (TAVARES; SÁ, 2014). Já a resistência adquirida ocorre através de mutações espontâneas ou de mutações induzidas por agentes mutagênicos. A resistência adquirida pode ocorrer ainda através da aquisição de material genético contendo genes de resistência, oriundo de outro microrganismo (BLAIR et al., 2015). Assim na resistência adquirida os genes de resistência não estão contidos no genoma do microrganismo, mas são a ele incorporados (TAVARES, 2014).

Em casos de antimicrobianos que atuam na síntese de DNA as mutações de resistência acontecem na DNA girase e DNA topoisomerase IV, ou em ambas, geralmente em um domínio localizado das subunidades GyrA e ParE das respectivas enzimas e reduzem a ligação do fármaco ao complexo enzima-DNA. Outras mutações de resistência ocorrem em genes reguladores que controlam a expressão de bombas de efluxo nativas localizadas na(s) membrana(s) bacteriana(s). Essas bombas têm perfis amplos de substrato que incluem quinolonas e outros antimicrobianos,

desinfetantes e corantes. As mutações de ambos os tipos podem se acumular com a pressão de seleção e produzir cepas altamente resistentes. Os genes de resistência adquiridos nos plasmídeos podem conferir resistência de baixo nível que promove a seleção da resistência mutacional de alto nível. A resistência codificada por plasmídeo é devida às proteínas Qnr que protegem as enzimas alvo da ação das quinolonas, uma enzima modificadora de aminoglicosídeos que também modifica certas quinolonas, e bombas de efluxo móveis. Os plasmídeos com esses mecanismos geralmente codificam resistências antimicrobianas adicionais e podem transferir resistência a múltiplas drogas que inclui quinolonas (DZIDIC; SUSKOVIC; BLAZENKA, 2008).

A resistência microbiana apresenta um custo gigantesco, tanto economicamente, quanto para a saúde e a vida humana. Para exemplificar esse fato, a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico divulgou um relatório (OECD, 2018), onde prevê que 2,4 milhões de pessoas vão morrer devido a infecções relacionadas aos microrganismos resistentes nos próximos 30 anos e que serão gastos 30 bilhões de dólares anualmente com tratamento. O estudo ainda prevê que em países como Brasil, Indonésia e Rússia, de 40 a 60% das infecções serão causadas por microrganismo que adquiriram algum tipo de resistência. Além disso, na Europa, durante o ano de 2015, os prejuízos causados pelas infecções geradas por bactérias resistentes foram comparados aos prejuízos gerados pela somatória das infecções pelo vírus HIV, Influenza e Mycobacterium tuberculosis, o que reforça a gravidade da situação. Assim, fica clara a necessidade de adotar medidas para diminuir a seleção de cepas de microrganismos resistentes aos antimicrobianos, e uma dessas medidas, mas não a única, é a utilização racional desses compostos (HOLMES et al., 2016).

Os antimicrobianos fazem parte dos medicamentos mais prescritos pelos médicos, porém, pode-se afirmar que até 50% de todos os antimicrobianos são prescritos de forma inadequada. Nesse sentido, seu mau uso e/ou uso exagerado são fatores que têm induzido o crescimento da resistência bacteriana (LIMA et al., 2017). Além disso, o surgimento das bactérias resistentes está relacionado aos antimicrobianos utilizados anualmente na agropecuária em animais, correspondendo a 75% de todos os medicamentos consumidos em alguns países. Patógenos resistentes como Salmonella spp., Staphylococcus aureus resistente à metilina (MRSA) e Enterococcus resistente à vancomicina (VRE) são sugeridos como advindos de animais (SILVA et al., 2018).

Esse aumento da resistência de bactérias, tem elevado os custos no atendimento ao paciente, além de mais internações hospitalares e mortalidade (COSTA; JÚNIOR, 2017). Como citado, o principal problema da prescrição de antimicrobianos, sem uma indicação precisa, é a seleção de cepas bacterianas resistentes (CHERAZARD et al., 2010; COSTA; JÚNIOR, 2017; MATZOV; BASHAN; YONATH, 2017). A resistência bacteriana refere-se à capacidade das bactérias multiplicarem-se na presença de concentrações de antimicrobianos mais altas, que as contêm em doses ministradas em pacientes (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2018).

3 ANTIMICROBIANOS E CUIDADOS PRIMÁRIOS

Os cuidados em saúde podem ser divididos em níveis de assistência. O nível primário é representado pela ideia de cuidado e promoção à saúde, além da prevenção de enfermidades e da diminuição dos seus riscos. O nível secundário é representado por um atendimento particularmente necessário à recuperação da saúde. Já o terceiro nível apresenta uma alta especialização, onde normalmente o paciente chega após passar pelos níveis anteriores. Um importante componente dos sistemas de saúde é Atenção Primária à Saúde (APS), nível de saúde onde usualmente acontece alta utilização de antimicrobianos. A APS vem se consolidando, no bojo da Estratégia Saúde da Família (ESF), seu principal modelo de assistência, como um dos maiores avanços do SUS como política pública brasileira. Uma importante característica da APS é o desenvolvimento de atividades clínicas de baixa densidade tecnológica. São esses espaços responsáveis pelo primeiro contato dos pacientes com o sistema de saúde, onde existe capacidade para a resolução de grande parte dos problemas por eles apresentados (LAVRAS, 2011). Sendo assim, tendo uma ampla demanda de pacientes é notória a grande utilização de antimicrobianos nesse nível.

Em vista disso, estudos brasileiros corroboram que dentre os antimicrobianos mais prescritos, destaca-se a amoxicilina. Sua escolha nas unidades básicas de saúde é favorecida por seu amplo espectro, baixa toxicidade, administração oral, boa tolerabilidade e grande experiência de uso clínico, já que é indicada para infecções das vias respiratórias superiores e infecções do trato urinário, condições clínicas prevalentes na APS. Além disso, estudos em outros países, apontam o metronidazol como outro fármaco também muito utilizado na atenção primária, e sua alta demanda é justificada por tratar feridas por bactérias anaeróbicas e algumas infecções por protozoários (LIMA et al., 2017)

Entretanto, vale ressaltar a conjuntura da prescrição desse tipo de medicamento. Segundo a diretora do Departamento de Medicamentos Essenciais e Produtos de Saúde da Organização Mundial de Saúde (OMS) “(...) o uso excessivo e inadequado de antimicrobianos é a principal causa de resistência antimicrobiana. Sem antimicrobianos eficazes (...) perderemos nossa capacidade de tratar infecções comuns, como a pneumonia”. Assim sendo, torna-se essencial o estudo sobre a utilização desse tipo de medicamento nos serviços que atendem a maior parte das necessidades em saúde de uma população, isto é, a APS.

Nessa continuidade, segue como relevante, os dados da utilização desses medicamentos nos Estados Unidos. Conforme os Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em 2015, aproximadamente 269 milhões de prescrições de antimicrobianos chegaram às farmácias ambulatoriais, incluindo a APS, isso corresponde ao suficiente para cinco em cada seis pessoas receberem uma receita de antibiótico a cada ano. Pelo menos 30% dessas prescrições de antimicrobianos eram desnecessárias (CDC, 2017).

O resfriado corriqueiro pode ser causado por inúmeros vírus, como rinovírus ou coronavírus, com resolução dos sintomas em torno de cinco a dez dias. Os antimicrobianos não possuem nenhuma propriedade terapêutica sobre tais agentes; desse modo, o tratamento deverá ser sintomático, com exceção de alguns casos especiais que necessitarão de antivirais. As infecções respiratórias superiores (IRS), uma das mais frequentes demandas de consultas no atendimento na APS, constitui uma das principais causas de indicação de antimicrobianos. A faringoamigdalite aguda (FA) apresenta etiologia viral em cerca de 70% dos casos (SOARES; SIMÓN, 2015).

Diante disso, cabe ressaltar que a prescrição e utilização de medicamentos, incluindo os antimicrobianos, sofrem influência de diversos fatores. Dentre eles, destacam-se fatores socioeconômicos, comportamentais e culturais, além das características do mercado farmacêutico e políticas governamentais (COSTA; JÚNIOR 2017). Assim, sob essa ótica, é visível a tendência de vários países seguirem os padrões dos dados coletados na pesquisa realizada nos Estados Unidos, gerando, além da resistência aos antimicrobianos, custos sociais e pessoais do uso inadequado desses medicamentos, que envolve custos diretos de tratamentos, internações, dias não trabalhados, faltas escolares, invalidez e mortes (ABRANTES et al., 2007).

Segundo a Intercontinental Marketing Services Health (IMS Health) o Brasil é umas das nações que representam dois terços do crescimento farmacêutico global, sendo que os antimicrobianos preenchem um largo espaço nesse percentual, representando um dos fármacos mais consumidos no país (LIMA et al., 2017). Esse cenário se agrava quando se percebe que o ambiente não-hospitalar no Brasil é ausente de vigilância sobre o uso racional de medicamentos, o que favorece, consideravelmente, o seu uso empírico e exacerbado.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso racional dos antimicrobianos na APS tem fundamento na responsabilidade do médico em pautar suas condutas respeitando as evidências e orientando o paciente na utilização correta do medicamento, considerando a boa relação médico-paciente, por meio de um plano terapêutico conjunto, particularmente para antibacterianos, cujo uso inadequado pode estar relacionado ao desenvolvimento de resistência (ABRANTES et al., 2007). Nesse contexto, fica claro que o diagnóstico preciso é insuficiente quando não há uma seleção adequada do antimicrobiano e sua prescrição for elaborada de maneira correta (ABRANTES et al., 2007). O acesso a medicamentos de qualidade, bem como a promoção do seu uso correto e oportuno contribuem para uma APS mais resolutiva.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, P. DE M. et al. Avaliação da qualidade das prescrições de antimicrobianos dispensadas em unidades públicas de saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2002. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, n. 1, p. 95–104, 2007.

BECKETT, C. L.; HARBARTH, S.; HUTTNER, B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. *CMI*, v. 21, n. 1, p. 3–9, 2015.

BLAIR, J. M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, v. 13, n. 1, p. 42–51, 2015.

CDC. Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities, 2017. CHERAZARD, R. et al. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Journal of the Nepal Medical Association*, v. 49, n. 3, p. 220–224, 2010.

COSTA, A. L. P.; JÚNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública : uma breve revisão de literatura. *Estação Científica*, v. 7, p. 45–57, 2017.

DA SILVA, M. O.; AQUINO, S. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 8, n. 4, p. 472–482, 2018.

DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; BLAZENKA, K. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria : Biochemical and Genetic Aspects. *Food technology and biotechnology*, v. 46, n. 1, p. 11–21, 2008.

FALAGAS, M. E.; KASIAKOU, S. K. Colistin : The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *REVIEWS OF ANTI-INFECTIVE AGENTS*, v. 40, p. 1333–1342, 2005.

GUIROR, A. K.; WRIGHT, G. D. Antimicrobial Resistance and Respiratory Infections. *CHEST*, p. 1–12, 2018.

HOLMES, A. H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, v. 387, n. 10014, p. 176–187, 2016.

HUSSAIN, M. A. et al. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*, v. 9, n. 6, 2017.

KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, v. 33, p. 467–472, 2018.

LAMBERT, T. Antibiotics that affect the ribosome. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, v. 31, n. 1, p. 57–64, 2012.

LAVRAS, C. Atenção Primária à Saúde e a Organização de Redes Regionais de Atenção à Saúde no Brasil. *Saúde Soc.*, v. 20, n. 4, p. 867–874, 2011.

LIMA, C. C. et al. Bacterial Resistance Mechanism Drugs: A Review. *Cuidarte Enfermagem*, v. 11, n. 1, p. 105–113, 2017.

MARLEEN, M. J. M. et al. Antimicrobials, chemotherapeutics or antibiotics? *Scientific Research and Essays*, v. 6, n. 19, p. 3927–3929, 2011.

MATOS, P. D. M. et al. Molecular Markers of Antimicrobial Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbial Drug Resistance*, v. 00, n. 00, p. 1–7, 2016.

MATZOV, D.; BASHAN, A.; YONATH, A. A Bright Future for Antibiotics? *Annual Review of Biochemistry*, v. 86, n. 1, p. 567–583, 2017.

NEMETH, J.; OESCH, G.; KUSTER, S. P. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 70, n. 2, p. 382–395, 2015.

OECD. *Stemming the Superbug Tide - Just a Few Dollars More*, 2018.

POEHLGAARD, J.; DOUTHWAITE, S. THE BACTERIAL RIBOSOME AS A TARGET FOR ANTIBIOTICS. v. 3, n. November, p. 870–881, 2005.

POLIKANOV, Y. S. et al. The Mechanisms of Action of Ribosome-Targeting Peptide Antibiotics. v. 5, n. May, p. 1–21, 2018.

SILVA, A. C. et al. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* E *Escherichia coli* ISOLADOS DE CARÇAÇAS DE FRANGOS: RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS E ÓLEOS ESSENCIAIS. *Revista Brasileira de Agropecuária Sustentável*, v. 8, n. 1, p. 95–103, 2018.

SOARES, T.; SIMÓN, A. Uso de antibióticos em infecções respiratórias superiores. *Boletim do CIM*, p. 13–14, 2015.

TAVARES, I. V.-B.; SÁ, A. B. DE. Perfil de prescrição de antimicrobianos para as infecções do tracto urinário nos cuidados de saúde primários. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, v. 30, n. 2, p. 85–100, 2014.

TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. *Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 4a edição ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

TAVARES, Walter. *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. 3ª edição. São Paulo: Atheneu, 2014.

THEURETZBACHER, U. et al. Reviving old antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 70, n. 8, p. 2177–2181, 2015.

WHO. World Health Organization. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Acessado, abril, 2020, , 2018.

WILSON, D. N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Publishing Group*, v. 12, n. 1, p. 35–48, 2014.